



PAPEL DOS RECEPTORES α_1 -ADRENÉRGICOS DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL DORSAL DE RATOS NA MEDIAÇÃO DA RESPOSTA CARDIOVASCULAR À MICROINJEÇÃO DE NORADRENALINA

Dênis Augusto Santana Reis¹; Marli Cardoso Martins Pinge²; Leonardo Resstel Barbosa Moraes³; Fernando Morgan de Aguiar Corrêa⁴; Gislaine Garcia Pelosi Gomes⁵

RESUMO: A Substância Cinzenta Periaquedutal Dorsal (SCPD) é uma região mesencefálica envolvida na integração dos componentes autonômicos e comportamentais das reações defensivas. Experimentos prévios evidenciaram que a microinjeção de noradrenalina (NA) causou um aumento da pressão arterial (PA) associada a bradicardia, sugerindo a participação da neurotransmissão noradrenérgica local na modulação cardiovascular. Porém, o receptor adrenérgico envolvido nessa resposta permanece desconhecido. Assim, o presente trabalho avaliou a participação dos receptores α_1 -adrenérgicos presentes na SCPD na mediação dessas alterações cardiovasculares causadas pela NA. Para tanto, ratos Wistar foram submetidos à estereotaxia para implantação de uma cânula-guia na SCPD e à cateterização da artéria femoral para registro da PA. No primeiro dia de experimento, foi administrado 15nmol/50nL de NA na SCPD dos animais; no dia seguinte, dose de 8 ou 12nmol/50nl de WB4101, antagonista de receptores α_1 -adrenérgicos, e 10 min após, a NA foi novamente administrada. A microinjeção de NA na SCPD causou respostas pressoras e bradicárdicas. O pré-tratamento com 8nmol/50nl de WB4101 não alterou o aumento na pressão arterial causado pela NA, porém, reduziu significativamente a resposta bradicárdica (Δ PAM: F=0,69, p=0,4; Δ FC: F=4,1, p<0,05, n=4; ANOVA de duas vias). O pré-tratamento com 12 nmol/50nL de WB4101 não alterou as respostas cardiovasculares causadas pela microinjeção de NA na SCPD. Dessa forma, nossos resultados sugerem que os receptores α_1 -adrenérgicos parecem participar apenas na mediação do componente cardíaco da resposta à NA na SCPD de ratos não anestesiados.

PALAVRAS-CHAVE: Frequência cardíaca; Noradrenalina; Pressão Arterial; Receptores α_1 -adrenérgicos centrais; Substância cinzenta periaquedutal dorsal.

INTRODUÇÃO

A Substância Cinzenta Periaquedutal é uma estrutura mesencefálica que desempenha um importante papel no controle das reações defensivas, integrando

¹ Discente do Curso de Biomedicina e bolsista de Iniciação Científica PIBIC/CNPq. Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Londrina. Londrina - Paraná. denisaugusto.sr@gmail.com

² Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual de Londrina. Londrina – Paraná. martinspinge@uel.br

³ Docente na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto-SP. leoresstel@fmrp.usp.br

⁴ Docente na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto-SP. fmdacorr@fmrp.usp.br

⁵ Orientadora e docente do Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Estadual de Londrina. Londrina-PR. gislaine@uel.br

componentes autonômicos e comportamentais dessas respostas. Em ratos, a estimulação química (aminoácido excitatório) da região dorsal da SCP (SCPD) está associada à elevação da pressão arterial e frequência cardíaca do animal (Bandler et al., 2000).

Estudos histoquímicos e farmacológicos evidenciaram terminais noradrenérgicos na SCP de ratos (Fuxe et al., 1965). Relatos mostraram que a microinjeção de NA na SCPD causou aumento na pressão arterial de ratos não anestesiados de maneira dose-dependente acompanhada de bradicardia (Pelosi e Corrêa, 2005). Essa resposta foi abolida por um antagonista de receptores vasopressinérgicos administrados endovenosamente, sugerindo ser o efeito pressor devido à liberação de vasopressina. Entretanto, os receptores adrenérgicos envolvidos nessa mediação ainda permanecem desconhecidos.

Assim, no presente projeto, objetivamos elucidar a participação dos receptores α_1 -adrenérgicos na mediação das respostas cardiovasculares à microinjeção de NA na SCPD de ratos não anestesiados.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados ratos Wistar de peso corporal variando entre 220-260g, mantidos em caixas comunitárias até a cirurgia estereotáxica para implante da cânula-guia, sendo os animais previamente anestesiados com tribromo-cloro-etanol (0,25 g/Kg i.p.). Tal implante seguiu as seguintes coordenadas de acordo com o Atlas de cérebro de rato (Paxinos e Watson, 1997): Ântero-posterior: + 2,70mm em relação à linha interaural; Lateral: + 2,5mm em relação à sutura sagital; Vertical: - 4,7mm em relação em relação à estrutura óssea da calota craniana; Incisivo: - 3,2; Torre inclinada lateralmente em 26°. Após esse procedimento os animais se recuperaram por um período de 2 dias.

Após o período de recuperação, os animais foram novamente anestesiados e foi implantada uma cânula na artéria femoral para registro da pressão arterial, sendo essa cânula exteriorizada na região dorsal do animal e fixada à pele com sutura cirúrgica. Após a cirurgia, os animais foram mantidos em caixas individuais observando-se um tempo de recuperação de 24 horas para posterior registro da pressão arterial (ver figura 1 para mais detalhes a respeito do protocolo experimental)

No dia do experimento, a cânula implantada na artéria femoral foi conectada a um transdutor de pressão arterial (Powerlab modelo MLT0380) conectado a um sistema de registro computadorizado (Powerlab/ ADInstruments).

Noradrenalina (NA) e WB4101 (antagonista seletivo para receptores α_1 -adrenérgicos) foram administrados diretamente na SCPD no volume de 50nL, utilizando-se uma seringa de 1 μ L (7001-RH, Hamilton, USA) conectada a um tubo de polietileno e a uma agulha injetora, 1 mm mais longa do que a cânula guia fixada ao crânio.

Ao final do experimento, os animais foram anestesiados com uretana (1,2 g/Kg i.p.) e 50 nL do corante Azul de Evans a 1% foi administrado no local da microinjeção das drogas. Em seguida, os animais foram perfundidos com formalina, o cérebro removido e seccionado num criostato. Os cortes foram corados com vermelho neutro a 1% e analisados utilizando-se o Atlas de Paxinos e Watson (1997) como referência.

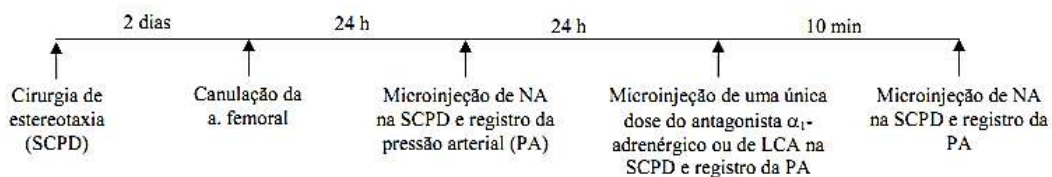


Figura 1: Esquema do protocolo experimental.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizada a análise da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca(FC) com o intervalo de tempo que engloba um minuto antes da microinjeção de NA e o nono minuto após essa microinjeção na SCPD, antes e após o pré-tratamento com diferentes doses do antagonista seletivo WB4101. Os dados foram submetidos à ANOVA de duas vias e o nível de significância foi fixado em $p < 0,05$, e os dados apresentados como média \pm EPM.

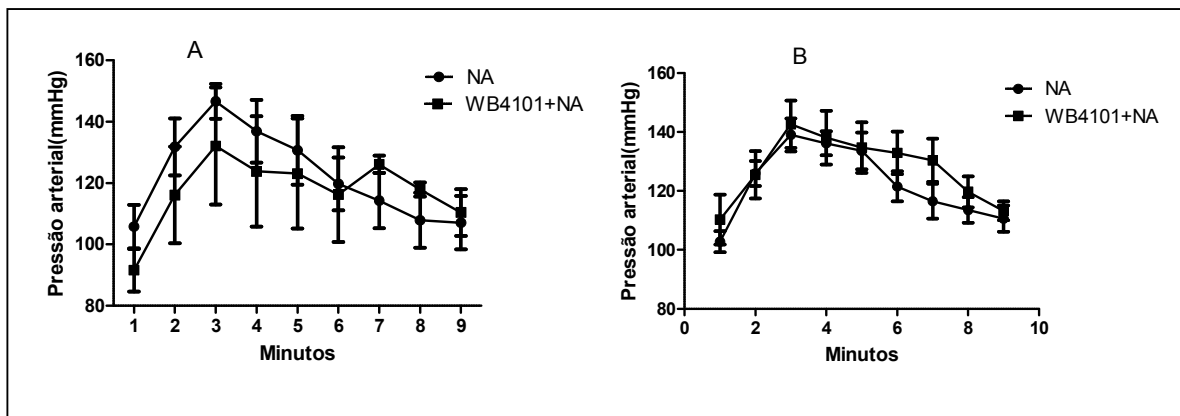


Figura 2: Média (\pm EPM) dos valores da pressão arterial média dos ratos que receberam a microinjeção de NA (15nmol/50nL) antes e após o pré-tratamento com de 8(A) ou 12(B) nmol/50nL de WB4101 na SCPD.

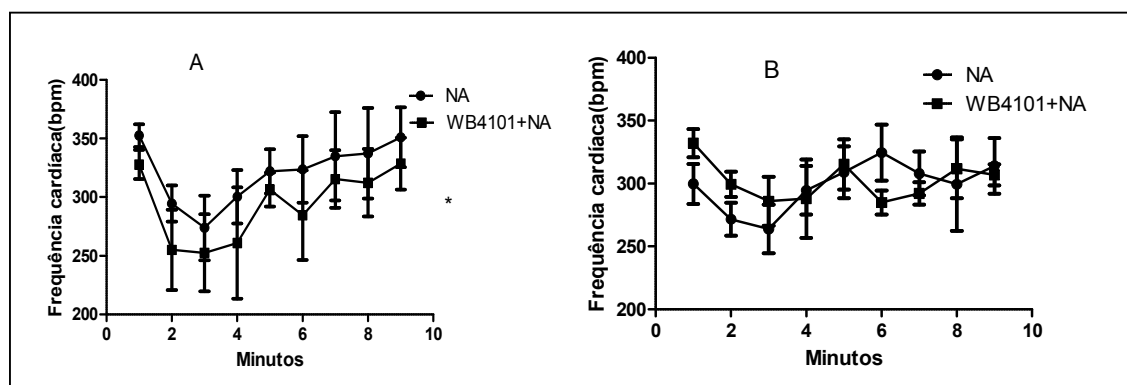


Figura 3: Média (\pm EPM) dos valores de frequência cardíaca dos ratos que receberam a microinjeção de NA (15nmol/50nL) antes e após o pré-tratamento com de 8(A) ou 12(B) nmol/50nL de WB4101 na SCPD. * $p < 0,05$, ANOVA de duas vias.

A análise estatística indicou que o pré-tratamento com o antagonista seletivo para receptores α 1-adrenérgicos WB4101 na dose de 8nmol/50nL não alterou a resposta pressora causada pela NA, porém reduziu significativamente a resposta bradicárdica (Δ PAM: $F = 0,69$, $p = 0,4$; Δ FC: $F = 4,1$, $p < 0,05$, $n = 4$; ANOVA de duas vias). Por outro lado, o pré-tratamento com 12 nmol/50nL de WB4101 não alterou as respostas cardiovasculares evocadas pela microinjeção de NA na SCPD de ratos (Δ PAM: $F = 2,6$, $p = 0,11$; Δ FC: $F = 0,14$, $p = 0,72$, $n = 5$; ANOVA de duas vias).

O fato da dose de 8 nmol/50nL do antagonista seletivo WB4101 reduzir a bradicardia evocada pela NA e não interferir com a resposta pressora indica que possivelmente outro subtipo de receptor adrenérgico participe na modulação do

componente pressor da resposta cardiovascular à NA na SCPD de ratos. Assim, novos experimentos serão necessários para esclarecer tal mediação.

CONCLUSÃO

Os resultados presentes neste trabalho indicam que os receptores α_1 adrenérgicos participam do controle do componente cardíaco da resposta pressora evocada pela microinjeção de noradrenalina na SCPD de ratos não anestesiados.

REFERÊNCIAS

Bandler, R., Keay, K.A., Floyd, N., Price, J., 2000. **Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping.** Brain Res Bull 53(1), 95-104.

Fuxe, K., 1965. **Evidence for the Existence of Monoamine Neurons in the central nervous system. Iv. Distribution Of Monoamine Nerve Terminals In The Central Nervous System.** Acta Physiol Scand Suppl, SUPPL 247:237.

Paxinos, G., Watson, C., 1997. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates** (Compact 3rd ed.). Sydney: Academic Press.

Pelosi, G.G., Correa, F.M., 2005. **Cardiovascular effects of noradrenaline microinjected into the dorsal periaqueductal gray area of unanaesthetized rats.** Eur J Neurosci 22(12), 3188-3194.